

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 août 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/073211 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 309/38, A61K 31/366, A61P 35/00, C07C 47/273

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000084

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
14 janvier 2005 (14.01.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400298 14 janvier 2004 (14.01.2004) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BAKALA, Joanna** [FR/FR]; 9, avenue de Saint Mandé, F-75012 Paris (FR). **HERLEM, Denyse** [FR/FR]; 60, avenue des Etats Unis, F-78000 Versailles (FR). **BENECHIE, Emile** [FR/FR]; 160, Avenue du Général Leclerc, Bât 2, F-91190 Gif S/Yvette (FR). **BIGNON, Jérôme** [FR/FR]; 35, voie des Gouttinsiac, F-91530 Le Val Saint Germain (FR). **KHUONG-HUU, Françoise** [FR/FR]; 174, rue de Vaugirard, F-75015 Paris (FR). **POTIER, Pierre** [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

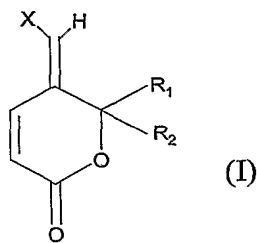
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PYRANONE DERIVATIVES USEFUL FOR TREATING CANCER

(54) Titre : DERIVES DE PYRANONE UTILES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER



(57) Abstract: The invention relates to pyranone derivatives of general formula (I), wherein X is chlorine, bromine or iodine and R₁ and R₂ is independently a hydrogen atom, an alkyl, cycloalkyl or alkylene, linear or branched group containing 1-20 carbon atoms, optionally substituted by a hydroxyl, amino, ether or halogen group, or R₁ and R₂ form together a cycle of 5, 6, 7 or 8 members which is optionally substituted by a hydroxyl, amino, ether or halogen group including isomers, enantiomers, diastereoisomers and the mixtures thereof. A method for preparing the inventive derivatives and the therapeutic use thereof, in particular for treating cancer are also disclosed.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de pyranone, de formule générale (I), dans laquelle X représente le chlore, le brome ou l'iode et R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, cycloalkyle ou alkylène, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 20 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, amino, éther ou halogène, ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle de 5, 6, 7 ou 8 membres, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, amino, éther ou halogène, y compris ses isomères, ses énantiomères, ses diastéréoisomères, et leurs mélanges. La présente invention concerne également leur procédé de préparation et leur application thérapeutique, notamment pour le traitement du cancer.

WO 2005/073211 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE PYRANONE UTILES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

5

La présente invention a pour objet des dérivés de pyranone de formule générale (I), leur procédé de préparation et leur application thérapeutique, notamment pour le traitement du cancer. La présente invention a également pour objet les composés intermédiaires de formule générale (IV).

Les maladies tumorales, qui touchent dix millions de personnes à travers le monde, sont après les maladies cardiovasculaires, les affections les plus meurtrières. Les efforts déployés ces dernières années dans différents domaines de recherche, ont conduit à une amélioration importante de la thérapie du cancer. Les progrès de l'oncologie médicale sont dus en grande partie à la mise sur le marché de nouveaux médicaments cytotoxiques (cisplatine, taxoïdes, irinotécam, topotécam...). Aujourd'hui, qu'elle soit associée ou non à la radiothérapie et à la chirurgie, la chimiothérapie reste le traitement prédominant dans de nombreux cancers. Ainsi, les médicaments cytotoxiques peuvent être administrés avant une intervention chirurgicale ou une radiothérapie afin de réduire la taille de la tumeur. Ils sont également très souvent nécessaires après la chirurgie ou la radiothérapie afin d'éliminer toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu résister à ces traitements.

Pourtant, en dépit de l'introduction régulière de nouveaux médicaments, l'approche chimiothérapeutique en cancérologie atteint un plateau. En effet, il faut reconnaître que la chimiothérapie est en échec devant les tumeurs solides les plus fréquentes dans les sociétés occidentales : cancer du sein, du poumon, de la prostate, tumeurs digestives et urinaires... Elle permet souvent de diminuer le degré de gravité des tumeurs malignes, mais conduit rarement à la guérison.

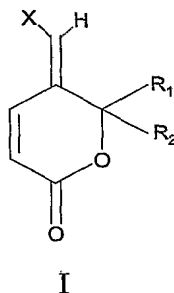
L'un des premiers objectifs de la pharmacologie des médicaments anticancéreux est donc la recherche constante de nouvelles drogues susceptibles de manifester une meilleure efficacité thérapeutique. Les deux premiers critères mis en jeu dans la sélection de nouveaux médicaments antitumoraux sont :

- 5 1. l'originalité de la structure chimique et du mécanisme d'action,
 2. l'activité antitumorale expérimentale dans des modèles cellulaires *in vitro*
 mais surtout dans des modèles animaux *in vivo*.

La Demanderesse a ainsi trouvé de nouveaux composés dérivés de pyranone présentant l'ensemble de ces critères.

10

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)



dans laquelle

- 15 X représente le chlore, le brome ou l'iode et
 R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène,
 un groupe alkyle, cycloalkyle ou alkylène, linéaire ou ramifié, avantageusement
 linéaire, contenant de 1 à 20 atomes de carbone, éventuellement substitué par un
 groupe hydroxyle, amino, éther ou halogène, ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle de
 20 5, 6, 7 ou 8 membres, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe
 hydroxyle, amino, éther ou halogène,
 y compris ses isomères, ses énantiomères, ses diastéréoisomères, et leurs mélanges.

- Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de
 carbone asymétriques quand R₁ et R₂ sont différents l'un de l'autre. Ils peuvent donc
 25 exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les composés de formule
 (I) peuvent également se présenter sous forme d'isomères cis ou trans. Ces isomères,
 énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges
 racémiques font partie de l'invention.

- Avantageusement selon la présente invention, R₁ et R₂ comprennent de 1 à 15
 30 atomes de carbone, encore plus avantageusement de 1 à 10 atomes de carbone, encore
 plus avantageusement de 1 à 5 atomes de carbone.

5 Dans un mode de réalisation particulier selon la présente invention, R_1 et R_2 forment ensemble un cycle de 5, 6, 7 ou 8 membres, le cycle étant avantageusement un cycle hydrocarboné saturé. Dans un mode de réalisation particulier préféré selon l'invention, R_1 et R_2 forment ensemble un cycle hydrocarboné saturé de 5 ou 6 membres.

10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un groupe alkyle, un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié ; on peut notamment citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc,
- un groupe cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique ; on peut notamment citer les
- 15 groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc,
- un groupe halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode,
- un groupe alkylène, un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de préférence une ou deux saturations éthyléniques,
- un groupe amino, un groupe NH_2 ou un groupement amine secondaire ou tertiaire,
- 20 - un groupe éther, un groupe OR' , R' étant un radical alkyle, tel que le méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc.

Parmi les composé de formule (I) objets de la présente invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit : X représente le chlore, le brome ou l'iode, et R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome

25 d'hydrogène, un groupe alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifié, avantageusement linéaire, contenant de 1 à 20 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe éther ou halogène, ou R_1 et R_2 forment ensemble un cycle de 5, 6, 7 ou 8 membres, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe éther ou halogène.

Parmi ces derniers composés préférés, on préfère tout particulièrement les

30 composés de formule (I) pour lesquels X représente l'iode.

Parmi ces derniers composés préférés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle ou butyle.

Avantageusement selon la présente invention, R_1 et R_2 représentent chacun un

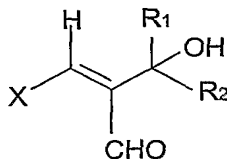
35 groupe méthyle ou l'un de ces deux radicaux représente un groupe méthyle et l'autre représente un atome d'hydrogène.

5 Avantageusement selon la présente invention, X représente l'iode et R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle ou l'un de ces deux radicaux représente un groupe méthyle et l'autre représente un atome d'hydrogène.

 Parmi ces derniers composés préférés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) qui sont des iodométhylène-diméthyl-dihydropyranones, pour
10 lesquels X représente l'iode et R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle.

 De manière encore plus avantageuse selon la présente invention, le composé de formule (I) est l'isomère E-iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone.

 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des
15 composés de formule générale (I), dans lequel on procède d'abord à une réaction de Horner-Emmons en faisant réagir un aldéhyde de formule (IV)



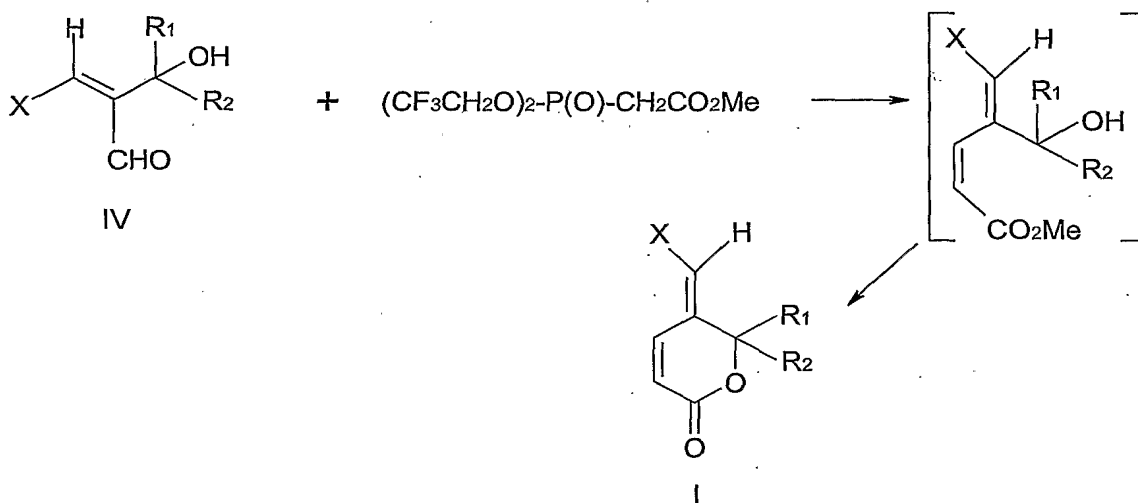
 dans laquelle les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies ci-dessus pour les composés de formule (I),
20 avec un phosphonate tel que le [bis (2,2,2-trifluoroéthyle)-phosphinoyle]-acétate de méthyle, puis on procède à une cyclisation (lactonisation). D'autres phosphonates tels que le [bis (2,4-difluorophényle)-phosphinoyle]-acétate de méthyle, le diphenyle phosphinoyle-acétate de méthyle, ou les phosphinoyle-acétate d'éthyle cycliques dérivés de la N,N'-diméthyl éthylènediamine décrits par : Carl Patois et Philippe
25 Savignac Tetrahedron lett.,1991,32, 1317-1320, peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention.

 Avantageusement selon la présente invention, la préparation du composé de formule (I) à partir du composé de formule (IV) est réalisée en présence d'une base, avantageusement faible, telle que le carbonate de potassium et d'un éther couronne tel
30 que l'éther couronne 18-crown-6. D'autres bases telles que le KN(TMS)₂, le Triton B, le NaH, le LDA ou le 2,2,6,6-tétraméthyl pipéridine peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention. La présence de l'éther couronne permet de complexer le

- 5 cation formé associé à la base et de favoriser ainsi l'obtention d'une oléfine de configuration Z requise pour la lactonisation. Cette étape consistant à passer du composé de formule (IV) au composé de formule (I) est de préférence réalisée dans un solvant anhydre du type toluène, sous atmosphère inerte.

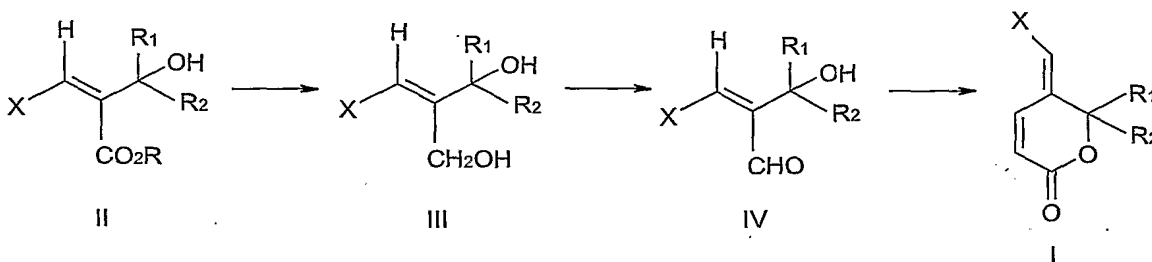
Les composés de formule générale (I) peuvent ainsi être synthétisés selon le
10 schéma 1 suivant :

Schéma 1



Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, la préparation
15 du composé de formule (I) à partir du composé de formule (IV) est précédée des étapes suivantes :

- i) on fait tout d'abord réagir un composé de formule (II) avec un agent réducteur tel que l'aluminohydrure de lithium pour conduire à la formation de l'alcool primaire correspondant (III), puis
- 20 ii) on fait réagir le composé de formule (III) avec un agent oxydant tel que le dioxyde de manganèse pour obtenir l'aldéhyde correspondant (IV)



5 dans lesquelles les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies ci-dessus pour les composés de formule (I), et R représente un groupe alkyle linéaire contenant de 1 à 5 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle ou éthyle.

Le composé (II) utilisé selon la présente invention est avantageusement sous forme de l'isomère cis (Z). Le composé (II) peut être synthétisé à partir de propiolate
10 d'alkyle ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{R}$) et de cétone (R_1COR_2), R, R₁ et R₂ étant définis comme ci-dessus, en présence d'halogénure de tétrabutylammonium, d'un solvant anhydre du type chlorure de méthylène et d'un acide de Lewis tel que le tétrachlorure de zirconium ou l'iodure de diéthyl aluminium. La synthèse du composé (II) se fait de préférence aux environs de 0°C, sous atmosphère inerte.

15 L'étape (i) du procédé selon la présente invention, consistant à réduire la fonction ester du composé (II) pour conduire à la formation de l'alcool primaire correspondant (III), est réalisée à l'aide d'un agent réducteur tel que l'aluminohydru de lithium, le borohydru de lithium ou l'hydru de diisobutyl aluminium. Cette étape (i) est de préférence réalisée dans un solvant anhydre de type éther, sous
20 atmosphère inerte, à température ambiante.

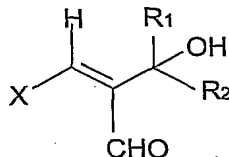
L'étape (ii) du procédé selon la présente invention, consistant à oxyder la fonction alcool primaire du composé (III) pour conduire à la formation de l'aldéhyde correspondant (IV), est réalisée à l'aide d'un agent oxydant tel que le dioxyde de manganèse ou le periodinane de Dess-Martin. Cette étape (ii) est de préférence réalisée
25 dans un solvant anhydre du type chlorure de méthylène, sous atmosphère inerte, à température ambiante.

Dans un mode de réalisation particulier de la présente invention, lorsque les radicaux R₁ et R₂ des composés de formule générale (I) sont substitués par des groupements du type hydroxyle ou amino, lesdits groupements sont protégés tout au
30 long de la synthèse pour passer des composés de formule (II) aux composés de formule (III) puis (IV), et des composés de formule (IV) aux composés de formule (I) par des groupes protecteurs.

On entend par groupe protecteur au sens de la présente invention, un groupe qui permet d'une part de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine
35 pendant une synthèse et d'autre part de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et

- 5 déprotection sont données dans Protective groups in Organics Synthesis, Green et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York).

La présente invention a également pour objet les composés intermédiaires de formule générale (IV)



IV

10

dans laquelle les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies ci-dessus pour les composés de formule (I),

y compris ses isomères, ses énantiomères, ses diastéréoisomères, et leurs mélanges.

- Les composés de formule (IV) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques quand R₁ et R₂ sont différents l'un de l'autre. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les composés de formule (I) correspondants peuvent se présenter majoritairement sous forme d'isomères cis ou trans, avantageusement sous forme d'isomères trans, notamment lorsque ni R₁ ni R₂ ne représentent l'atome d'hydrogène. Les composés de formule (I) peuvent également se présenter sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans, en particulier lorsque R₁ ou R₂ représente l'atome d'hydrogène. Ces isomères, énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

- Avantageusement selon la présente invention, les radicaux R₁ et R₂ des composés (IV) comprennent de 1 à 15 atomes de carbone, encore plus avantageusement de 1 à 10 atomes de carbone, encore plus avantageusement de 1 à 5 atomes de carbone.

Parmi les composé de formule (IV) objets de la présente invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit : X représente l'iode.

- Avantageusement selon la présente invention, R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle ou l'un de ces deux radicaux représente un groupe méthyle et l'autre représente un atome d'hydrogène.

5 Avantageusement selon la présente invention, X représente l'iode et R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle ou l'un de ces deux radicaux représente un groupe méthyle et l'autre représente un atome d'hydrogène.

 Parmi ces derniers composés préférés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (IV), pour lesquels X représente l'iode et R₁ et R₂ représentent
10 chacun un groupe méthyle.

 Les composés (I) de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur activité antitumorale et leur activité cytotoxique sur des lignées cellulaires cancéreuses.

15 1. Des essais ont consisté à mesurer l'activité cytotoxique *in vitro* des composés de l'invention sur des lignées cellulaires cancéreuses d'origines tissulaires différentes (leucémie, cancer du sein, du colon et de la bouche), ainsi que sur des cellules chimiorésistantes.

 Il apparaît ainsi que les composés (I) de l'invention bloquent la division des
20 cellules tumorales en phase G2M du cycle cellulaire et entraînent la mort de ces cellules par apoptose.

 2. D'autres essais consistant à mesurer l'activité antitumorale *in vivo* des composés (I) de l'invention ont été effectués.

 Cette activité antitumorale des composés de l'invention a été étudiée sur des
25 tumeurs greffées (telles que HCT-116) chez des souris Nude (souris *nu/nu*). Les souris Nude sont des souris immunodéficientes dépourvues de thymus.

 Il apparaît donc que les composés (I) de l'invention ont une activité antitumorale, et peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments présentant une activité antitumorale et une activité cytotoxique sur des lignées
30 cellulaires cancéreuses. Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement du cancer.

 Ainsi, un des objets de la présente invention est un médicament consistant en un composé de l'invention de formule (I).

35 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant en tant que principe actif, un composé (I) selon

5 l'invention. Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé (I) selon l'invention, avec tout excipient approprié, notamment un ou plusieurs excipient(s) pharmaceutiquement acceptable(s). Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

10 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont avantageusement destinées à être administrées par injection intraveineuse. Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent également être administrées par les voies d'administration suivantes : voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale.

15 Le principe actif de formule (I) ci-dessus peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, pour le traitement du cancer. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour 20 l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la 25 gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un 30 diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on peut utiliser des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter le cancer.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1 : Préparation de composés de formule (I) : E-5-iodométhylène-6,6-diméthyl-5,6-dihydro-pyran-2-one

X = I, R₁ = CH₃, et R₂ = CH₃

La synthèse de (I) a été réalisée à partir du Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-acrylate d'éthyle (II) selon les procédés décrits respectivement par Villieras et coll (Taïcir Ben Ayed, Jean Villieras, Hassan Ari, Tetrahedron, 2000, 56, 805-809) ou par P.W. Paré et coll (Han-Xun Wei, Joe J. Gao, Guigen Li, Paul W. Paré, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 5677-5680). La réduction de la fonction ester de (II) par l'aluminohydrure de lithium fournit l'alcool primaire (III). L'oxydation de la fonction alcool primaire par le dioxyde de manganèse ou par le periodinane de Dess-Martin fournit l'aldéhyde (IV). Le couplage de (IV) avec le [bis (2,2,2-trifluoroéthyle)-phosphinoyle]-acétate de méthyle en utilisant le carbonate de potassium comme base en présence d'éther couronne 18-crown-6 conduit à l'iodure vinylique désiré (I) avec un rendement de 50% à partir du composé (II) (schéma 2)

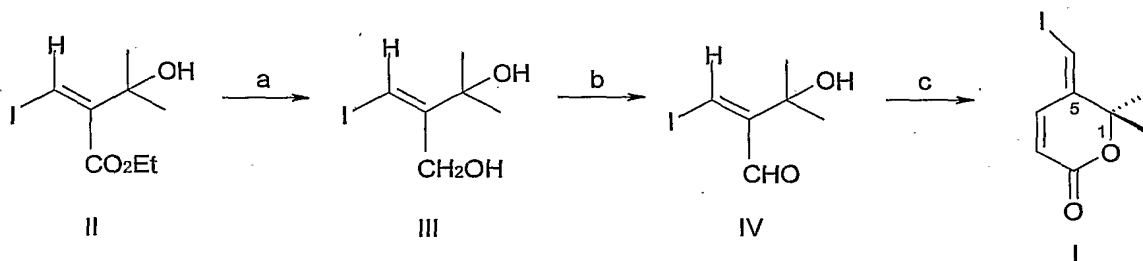
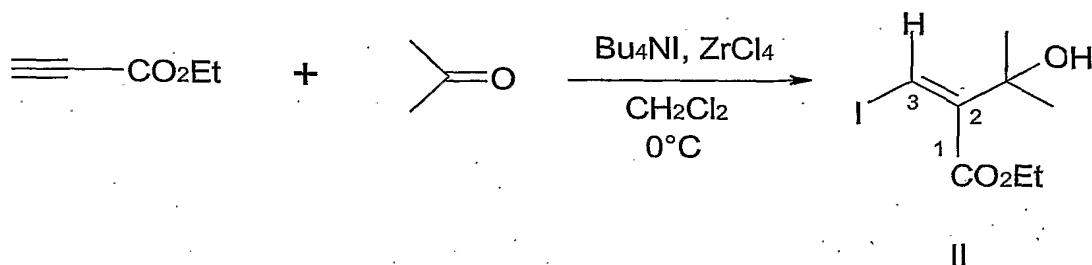


Schéma 2

Schéma 2 conditions réactionnelles: a- LAH, 1 éq., éther, température ambiante (ta), 1h, 75% ; b- MnO₂, 10 éq., température ambiante, CH₂Cl₂, 3h, 90% ; c- K₂CO₃, 6 éq., 18-crown-6/CH₃CN, 12 éq., toluène, 25°C, 1h, puis -20°C, (IV) 1 éq. et (CF₃CH₂O)₂-P(O)-CH₂CO₂Me, 1 éq., - 20°C à 0°C, puis 30 min à 0°C, 74%.

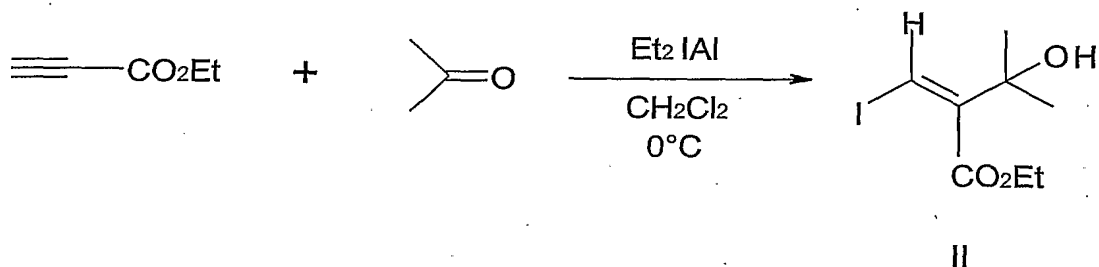
1.1. Préparation de composés de formule (II) : Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-acrylate d'éthyle



- 5 A un mélange de propiolate d'éthyle (19,3 mmoles, 1,9 g ou 1,96 mL), d'acétone redistillée sur sulfate de calcium (24 mmoles, 1,76 mL) et d'iodure de tétrabutyl ammonium (21,6 mmoles, 8 g) en solution dans 100 mL de chlorure de méthylène anhydre sous atmosphère inerte (argon), on ajoute à 0°C du tétrachlorure de zirconium (24 mmoles, 5,6 g). La solution est agitée à 0°C sous Argon pendant 5 h.
- 10 Après addition d'eau (20 mL), les produits organiques sont extraits par du chlorure de méthylène (3 fois 50 mL). Les phases organiques séchées (MgSO₄) sont évaporées sous pression réduite pour fournir un résidu (8,3 g) qui est chromatographié sur gel de silice 60H Merck. Par élution avec un mélange CH₂Cl₂/MeOH 98/2 puis 97/3, on obtient le composé (II) (1,28 g, 23%).
- 15 ¹H RMN : δ ppm (CDCl₃, 250 MHz) 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz, CH₃-CH₂), 1,39 (6H, s, (CH₃)₂-C), 2,83 (1H, s, OH), 4,27 (2H, q, J=7,1 Hz, CH₃-CH₂), 6,77 (1H, s, H-3).

Méthode alternative de préparation des composés de formule (II) :

20

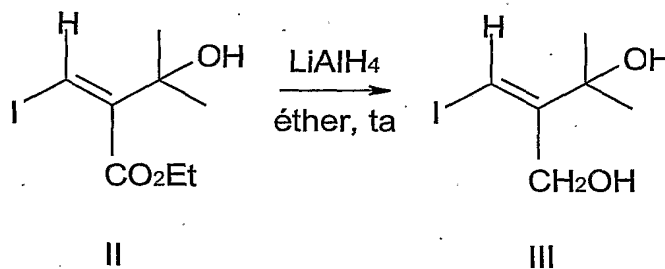


A un mélange de propiolate d'éthyle (13 mmoles, 1,31 mL), d'acétone redistillée sur sulfate de calcium (10 mmoles, 0,733 mL), en solution dans 50 mL de

chlorure de méthylène anhydre, sous atmosphère inerte (argon) maintenue à 0°C sous agitation, on ajoute en 30 minutes une solution d'iodure de diéthyl aluminium dans le toluène (12 mmoles, 12 mL). La solution jaune obtenue est agitée 2h, à 0°C. La réaction est quenchée par addition lente, à 0°C, d'une solution d'acide chlorhydrique 2N.

Après addition d'eau et décantation, les produits organiques sont extraits par de l'acétate d'éthyle (3 fois 50 mL). Les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite pour fournir une huile jaune (2,04 g, 69%), dont le spectre de RMN est identique à celui du composé II obtenu par la première méthode de préparation mentionnée ci-dessus.

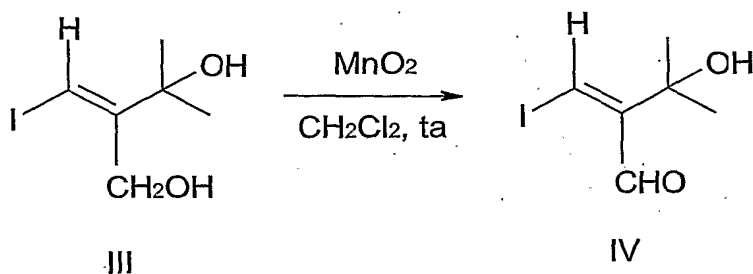
1.2. Préparation de composés de formule (III) : E-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-prop-2-èn-1-ol



A une solution de Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-acrylate d'éthyle (II) (4,9 mmoles, 1,4 g) dans l'éther anhydre (30 mL) on ajoute de l'aluminohydrure de lithium (2,9 mmoles, 0,112 g). La réaction est agitée 1 h sous atmosphère inerte (argon) à la température ambiante (ta). Après destruction de l'excès d'aluminohydrure de lithium par addition d'une solution saturée de sulfate de sodium (30 µl), le précipité d'alumine est filtré. Le filtrat séché (MgSO₄), et évaporé sous pression réduite, fournit un résidu blanc de E-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-prop-2-èn-1-ol (III) (0,9 g, 75%).

¹H RMN : δ ppm, CDCl₃, 250 MHz : 1,42 (6H, s, (CH₃)₂-C), 4,44 (2H, s, CH₂OH), 6,48 (1H, s, H-3).

5 1.3. Préparation de composés de formule (IV) : Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-propénal



10 A une solution de E-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-prop-2-èn-1-ol (III) (5,7 mmoles, 1,4 g) dans le chlorure de méthylène sec (25 mL), on ajoute par portions du dioxyde de manganèse (10 éq., 57 mmoles, 5 g), à la température ambiante (ta), sous atmosphère inerte. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie analytique sur plaque de gel de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 97/3). Après disparition du produit de départ, le mélange est filtré sur Célite®. Le filtrat évaporé sous pression

15 réduite fournit le Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-propénal (IV) (1,3 g, 94%) sous forme d'une huile légèrement jaune.

SM ES M m/z 307 (M+44), 295 (M+MeOH), 263 (M+Na).

S.M.H.R (SM ES+) : calculée pour C₆H₉O₂NaI : 262,9545 ; mesurée : 262,9545

¹H RMN : δ ppm, CDCl₃, 250 MHz : 1,43 (6H, s, (CH₃)₂-C), 7,97 (1H, s, H-3), 9,79

20 (1H, s, CHO).

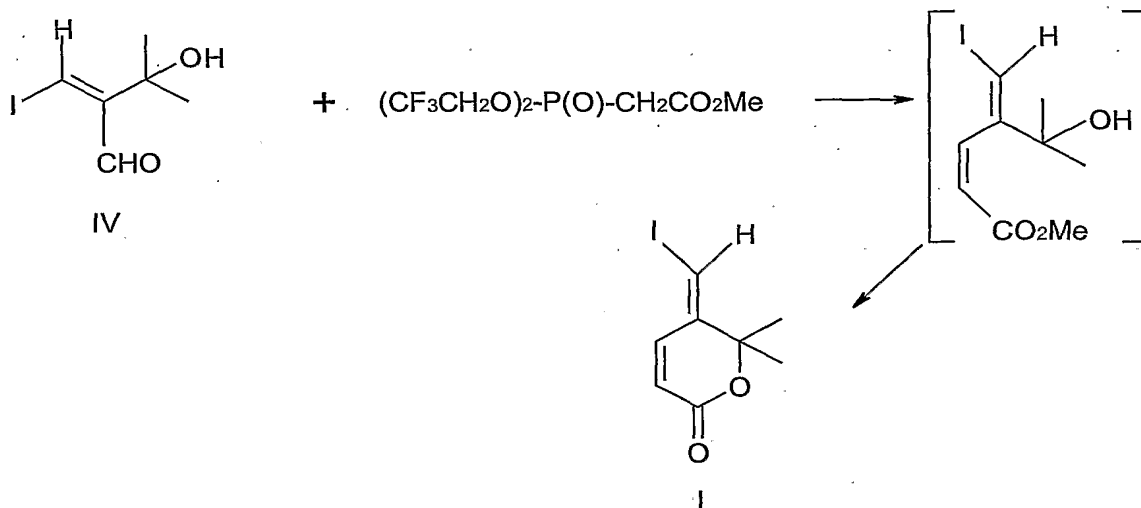
¹³C RMN : δ ppm, CDCl₃, 28,7 ((CH₃)₂-C), 74,2 (C-OH), 101,8 (C3-I), 149,9 (=C2), 196,8 (CHO).

IR ν : 1681 cm⁻¹ (C=O conjugué), 1565 cm⁻¹ (C=C), 1369, 1282, 1176, 1085 et 963 cm⁻¹.

25

30

5 1.4. Préparation de composés de formule (I) : E-5-iodométhylène-6,6-diméthyl-5,6-dihydro-pyran-2-one



1.4.1. Purification de l'éther couronne 18-crown-6

10 Dans un ballon de 500 mL, 25 g d'éther couronne 18-crown-6 commercial et 63 ml d'acétonitrile sec sont chauffés et agités jusqu'à complète dissolution, à l'abri de l'humidité. On laisse refroidir à température ambiante, puis on plonge le ballon dans un bain de glace/acétone. Les cristaux blancs du complexe se déposent et sont recueillis par filtration. Ces cristaux hygroscopiques sont transférés dans un ballon de

15 250 mL muni d'un barreau magnétique. L'acétonitrile est évaporé sous vide poussé (0,1-0,5 Torr), à une température $\leq 40^\circ\text{C}$, pendant 2 à 3 h. On obtient 25 g d'éther couronne/ CH_3CN .

20 1.4.2. Préparation de (I)

Un mélange de carbonate de potassium (32 mmoles, 4,48 g) et d'éther couronne 18-crown-6/ CH_3CN (64,8 mmoles, 17,1 g) dans du toluène anhydre (54 mL) est agité sous atmosphère inerte, 1h à 25°C et la solution légèrement trouble obtenue est refroidie à -20°C . Le Z-2-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3-iodo-propenal (IV) (5,4 mmoles, 1,3 g)

25 et le bis-trifluoroéthyl-phosphono-acétate de méthyle (5,4 mmoles, 1,72 g ou 1,14 mL) sont ajoutés et le mélange obtenu est agité et laissé réchauffer jusqu'à 0°C . Le mélange devient blanc crémeux. Après agitation 30 minutes à 0°C sous atmosphère

5 inerte, une solution de chlorure d'ammonium est ajoutée pour quencher la réaction et les produits organiques sont alors extraits par de l'éther. Les phases organiques séchées sur MgSO_4 sont évaporées sous pression réduite et fournissent un produit cristallisé jaune-vert (1,5 g). Par chromatographie sur colonne de gel de silice 60H, effectué avec un gradient d'heptane/éther, on obtient la E-6-diméthyl-5-iodométhylène-5,6-dihydro-
10 pyran-2-one (**I**) cristallisée, légèrement colorée (1,06 g, 74%).

SM ES m/z 287 ($M+Na$)

S.M.H.R. (SM ES+) : calculée pour $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{NaI}$: 286,9545 ; mesurée : 286,9530.

^1H RMN : δ ppm, CDCl_3 , 250 MHz : 1,62 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 6,1 (1H, dd, $J=10$, $J'=2$ Hz, H-4), 6,88 (1H, d, $J=2$ Hz, H-9), 7,2 (1H, d, $J=10$ Hz, H-3), nOe entre H-9 et CH_3 .

15 ^{13}C RMN : δ ppm, CDCl_3 , 28,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 84,0 (C6-O), 86,4 (C9-I), 121,6 ($=\text{C4H}$), 142,3 (C3H=), 144,9 (C5), 163,3 (C=O).

IR ν : 1695 cm^{-1} (C=O conjugué), 1560, 1394, 1290, 1176, 1115, 1089 et 990 cm^{-1} .

IESM : 264 M^+ , m/z 137, 127.

UV (EtOH) λ nm : 300, $\log \epsilon$ 4,1.

20

Exemple 2 : Etude biologique *in vitro* des composés (I) selon l'invention

25 L'activité biologique de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I), tel qu'obtenu selon l'exemple 1, a été étudiée *in vitro* sur cinq lignées cellulaires différentes:

- KB (carcinome épidermoïde du nasopharynx)
- HCT-116 (carcinome colorectal)
- K562 (leucémie myéloïde)
- 30 - K562-MDR1 (leucémie myéloïde; résistance à la doxorubicine)
- MCF7-MDR1 (adénocarcinome mammaire; résistance à la doxorubicine)

Les cellules sélectionnées pour cette étude ont été incubées à 37°C en présence de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) ajoutée dans le milieu de culture à différentes concentrations. L'ensemble des expériences réalisées a permis de
35 déterminer le degré de toxicité du composé testé, son effet sur le déroulement du cycle cellulaire ainsi que sa capacité à induire une mort cellulaire par apoptose.

5 2.1. Etude de la cytotoxicité

La cytotoxicité de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) a été évaluée vis-à-vis des cellules KB et HCT-116. La concentration de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone qui induit la mort de 50 % des cellules (IC₅₀) a été déterminée après 96 heures d'incubation et elle est de l'ordre de 0,30 micromolaire pour les cellules HCT-116 (Figure 1) et 0,45 micromolaire pour les cellules KB (Figure 2).

Il faut également souligner que dès 24 heures après le traitement avec l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) à la dose 10⁻⁷M, on observe un changement de la morphologie de cellules traitées. En effet, les cellules perdent leurs formes arrondies et deviennent fusiformes (Cf. Figure 3 : traitement de cellules K562 pendant 24 heures par le composé (I) à la dose 10⁻⁷M).

2.2. Etude du cycle cellulaire

L'analyse par cytométrie en flux des cellules traitées (K562, K562-MDR1, HCT116, MCF7-MDR1) avec l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) a montré que ce composé bloque la division cellulaire de toutes les lignées en phase G2/M. Cet effet est significatif après 24 heures d'exposition des cellules à l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) utilisée à la concentration 10⁻⁷ M (Cf. Figure 4 : effet de (I) sur le cycle cellulaire des cellules leucémiques K562).

25 2.3. Etude de l'apoptose

Afin de préciser si l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) entraîne une mort cellulaire par apoptose, les cellules K562 traitées pendant 24 heures ont été analysées par cytométrie en flux en utilisant le double marquage : Annexine V et Iodure de Propidium (IP). Les résultats présentés dans la Figure 5 montrent que l'incubation des cellules K562-MDR1 (chimiorésistantes) pendant 24 heures avec l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) aux concentrations 10⁻⁶ M et 10⁻⁷ M conduit à une forte induction de l'apoptose (cellules annexine V positives / IP négatives).

5 Exemple 3 : Etude biologique *in vivo* des composés (I) selon l'invention

3.1. Détermination de la dose maximale tolérée de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) pour une injection unique (DMT) et pour quatre injections répétées (DMTT)

- 10 L'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I), tel qu'obtenu selon l'exemple 1, a été injectée par voie intraveineuse (iv) à des souris Nude (Swiss Nu/nu) âgées de 4-5 semaines aux doses: 50 mg/kg, 66,6 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg et 200 mg/kg. Le suivi de la survie des animaux, ainsi que de leur poids, jusqu'au jour 21 a révélé une toxicité pour les doses de 150 et 200 mg/kg, ce qui situe la DMT à 100 mg/kg.
- 15 La DMT déterminée, les souris Nude ont été traitées par voie intraveineuse (iv) avec l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) injectée aux trois doses différentes : 50, 70 et 90 mg/kg/injection. Chaque dose a été administrée 4 fois à 3 jours d'intervalle (J0, J3, J6 et J9). La survie des animaux, leur poids et des signes cliniques notés jusqu'au jour 21 ont permis d'établir la valeur de DMTT qui se situe au dessous de 90
- 20 mg/kg. Les doses 40, 60 et 80 mg/kg ont donc été choisies pour l'évaluation de l'activité antitumorale.

3.2. Evaluation de l'activité antitumorale de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) administrée par voie intraveineuse chez la souris Nude porteuse de tumeur greffée HCT 116

- 25 La xénogreffe de cellules tumorales humaines chez la souris Nude est un modèle couramment utilisé pour l'évaluation de l'activité antitumorale de diverses molécules.

- Les souris Nude porteuses d'une tumeur HCT 116 greffée sous la peau ont été
- 30 traitées avec l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) administrée par voie intraveineuse (iv) à trois doses différentes (40, 60 et 80 mg/kg/injection), choisies en fonction de la tolérance à ce composé démontrée dans l'étude précédente. L'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) a été injectée 4 fois à 3 jours d'intervalle (J0, J3, J6 et J9). Deux groupes d'animaux contrôles ont été constitués. Le
- 35 premier groupe n'a reçu aucune injection (témoin), alors que les animaux du second

- 5 groupe ont reçu des injections de la solution qui a servi à solubiliser l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) (véhicule).

Le volume des tumeurs (mm^3) a été mesuré avec un pied à coulisse deux fois par semaine. Les courbes de la croissance tumorale (Figure 6A) montrent qu'à partir de la 2^{ème} injection, l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) à la dose de 80
10 mg/kg/injection inhibe significativement la progression tumorale.

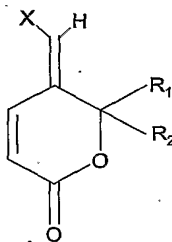
En se basant sur l'un des paramètres d'évaluation de l'inhibition de la croissance tumorale qu'est le pourcentage T/C [$T/C = (\text{médiane du volume des tumeurs dans le groupe traité} / \text{médiane du volume des tumeurs dans le groupe contrôle}) \times 100$] qui atteint 53,5% 21 jours après le début des traitements,
15 l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I) présente une activité antitumorale proche de celle observée avec les drogues antitumorales efficaces selon les standards du NIH ($T/C \leq 42\%$).

Les données présentées sur la Figure 6B montrent l'absence de la toxicité aiguë de l'iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone (I), ce qui se traduit par une croissance
20 normale des souris. En effet, le poids corporel des souris traitées augmente de façon homogène jusqu'à la fin du traitement.

5

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



10

I.

dans laquelle

X représente le chlore, le brome ou l'iode et

R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, cycloalkyle ou alkylène, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 20 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, amino, éther ou halogène, ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle de 5, 6, 7 ou 8 membres, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, amino, éther ou halogène, y compris ses isomères, ses énantiomères, ses diastéréoisomères, et leurs mélanges.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente le chlore, le brome ou l'iode, et R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 20 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe éther ou halogène, ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle de 5, 6, 7 ou 8 membres, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe éther ou halogène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que X représente l'iode.

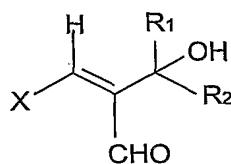
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, propyle ou butyle.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle.

5 6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il s'agit du iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'isomère E-iodométhylène-diméthyl-dihydropyranone.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on procède à une réaction de Horner-Emmons en faisant réagir un aldéhyde de formule (IV)



IV

dans laquelle les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies pour le composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2,

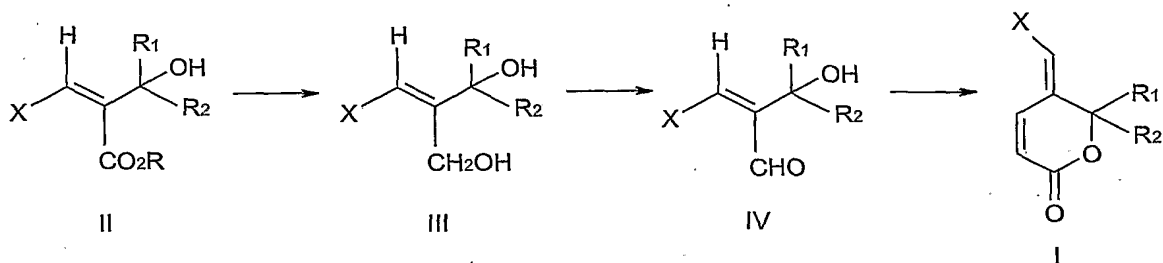
15 avec un phosphonate tel que le [bis (2,2,2-trifluoroéthyle)-phosphinoyle]-acétate de méthyle, suivie d'une cyclisation.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la préparation du composé de formule (I) est réalisée en présence d'une base telle que le carbonate de potassium et d'un éther couronne tel que l'éther couronne 18-crown-6.

20 10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que la préparation du composé de formule (I) à partir du composé de formule (IV) est précédée des étapes suivantes :

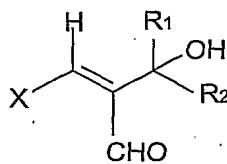
i) on fait tout d'abord réagir un composé de formule (II) avec un agent réducteur tel que l'aluminohydrure de lithium pour conduire à la formation de l'alcool primaire
25 correspondant (III), puis

ii) on fait réagir le composé de formule (III) avec un agent oxydant tel que le dioxyde de manganèse pour obtenir l'aldéhyde correspondant (IV)



- 5 dans lesquelles les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies pour le composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, et R représente un groupe alkyle linéaire contenant de 1 à 5 atomes de carbone, tel qu'un groupe méthyle ou éthyle.

11. Composé répondant à la formule (IV) :



IV

- 10 dans laquelle les significations de X, R₁, et R₂ sont celles définies pour le composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, y compris ses isomères, ses énantiomères, ses diastéréoisomères, et leurs mélanges.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

- 15 13. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, en association avec tout excipient approprié.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être administrée par injection intraveineuse.

- 20 15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter le cancer.

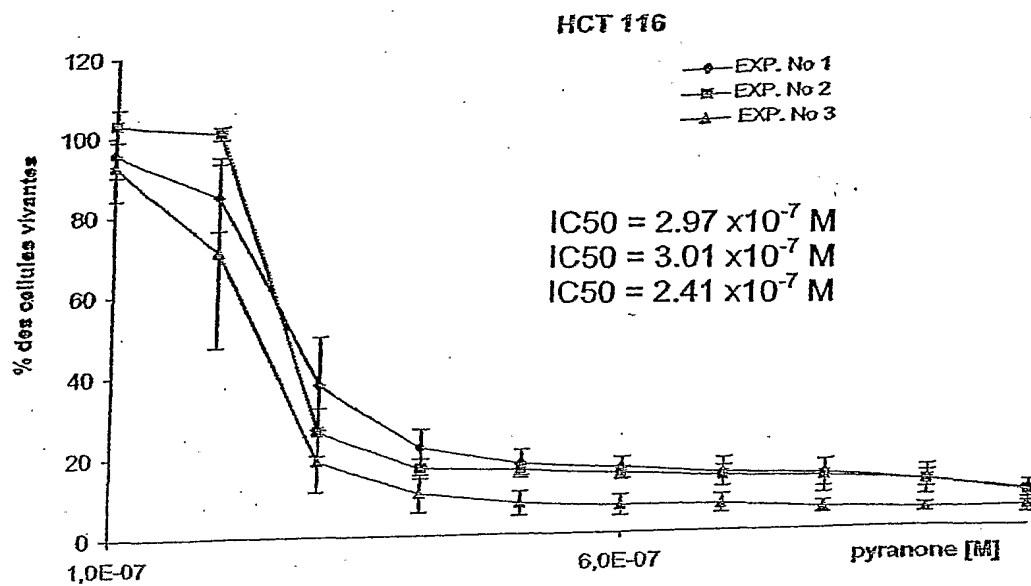


Figure 1

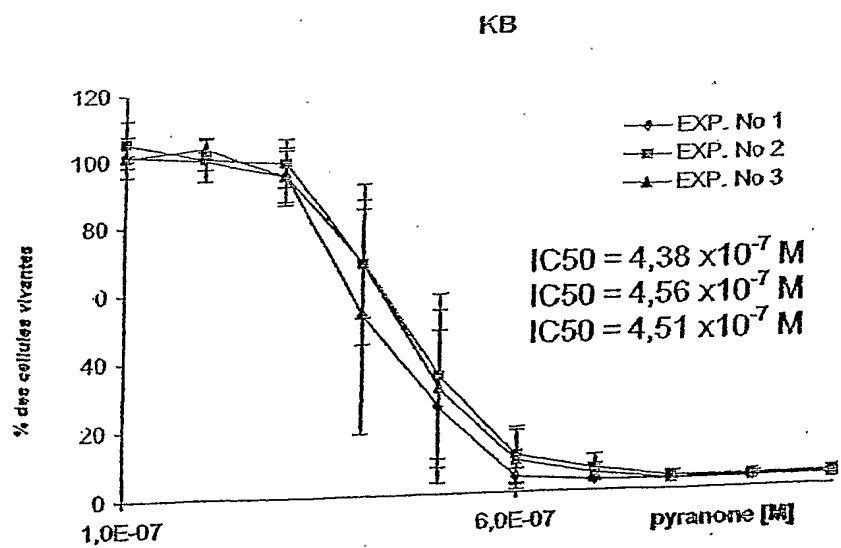


Figure 2

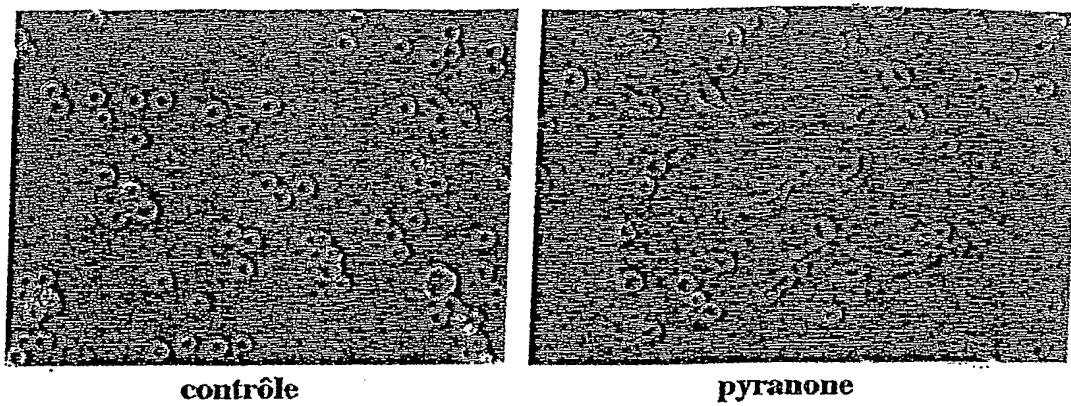


Figure 3

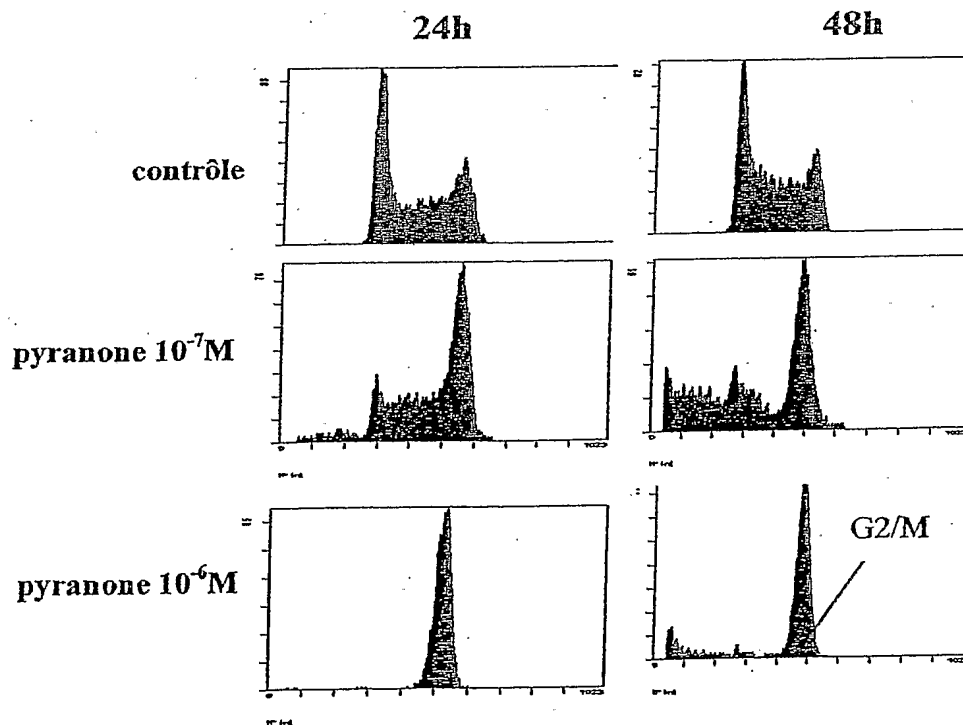
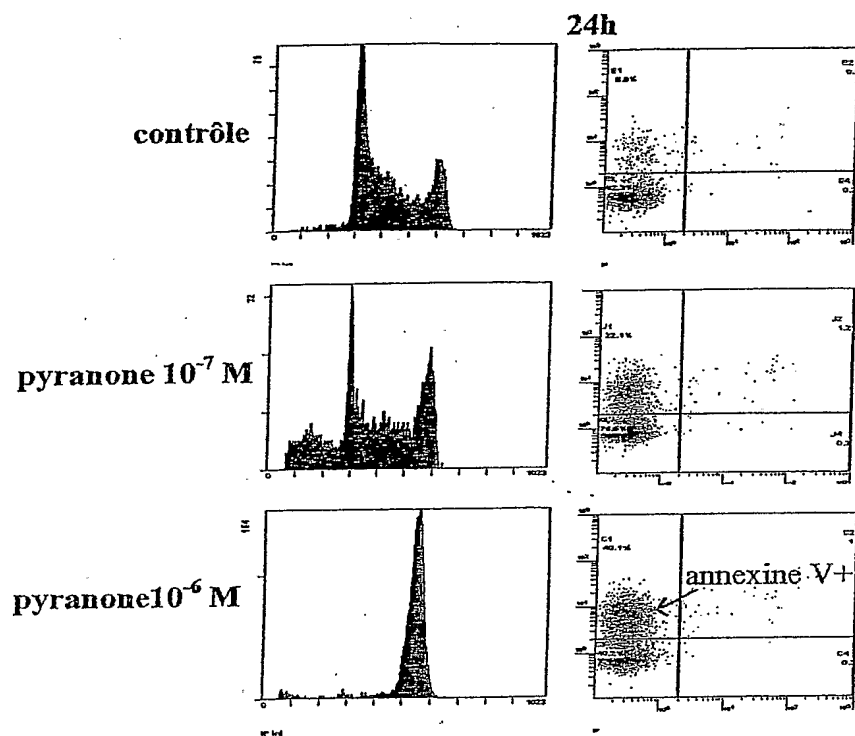


Figure 4

**Figure 5**

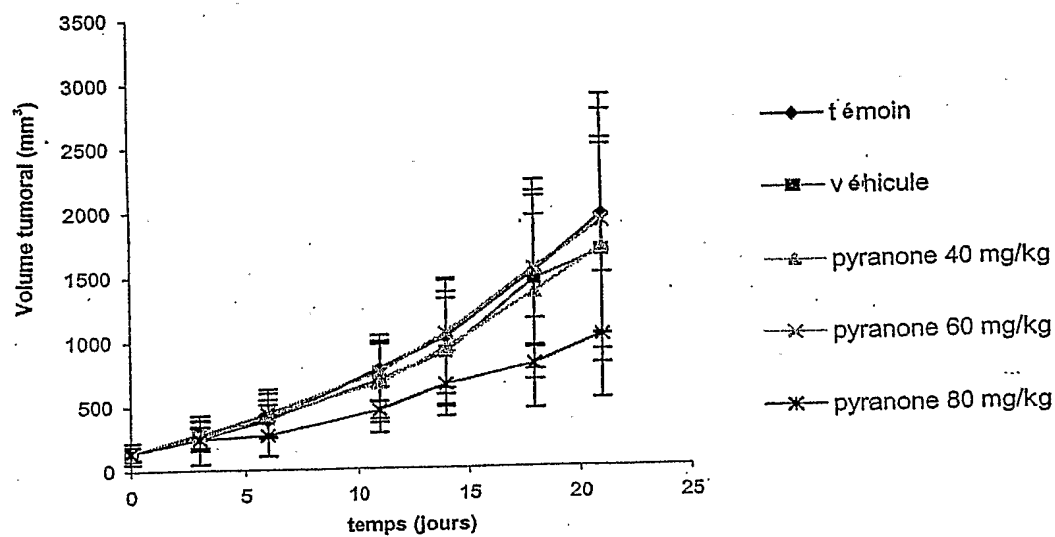


Figure 6 A

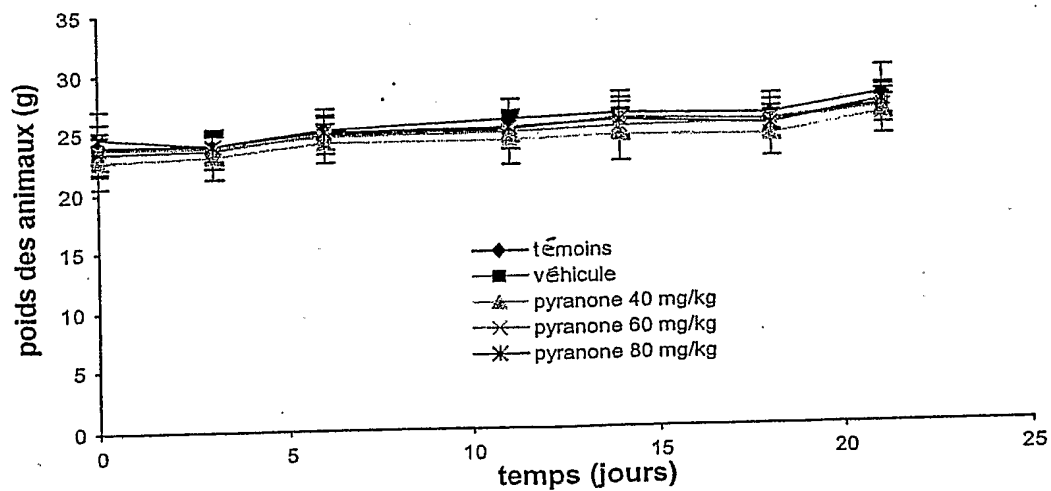


Figure 6 B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D309/38 A61K31/366 A61P35/00 C07C47/273

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 093 505 A (NISHINO H ET AL) 3 March 1992 (1992-03-03) the whole document -----	1, 12-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2005

Date of mailing of the international search report

30/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5093505 A	03-03-1992	JP JP 2311462 A 2809429 B2	27-12-1990 08-10-1998
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/000084

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D309/38 A61K31/366 A61P35/00 C07C47/273

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 093 505 A (NISHINO H ET AL) 3 mars 1992 (1992-03-03) le document en entier -----	1, 12-15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mai 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/05/2005

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000084

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5093505	A	03-03-1992	JP	2311462 A	27-12-1990
			JP	2809429 B2	08-10-1998
